Aus dem Robert Koch-Institut Berlin (1. Direktor: Prof. Dr. G. Henneberg)
Abteilung für Serologie und Diagnostik (Leitender Direktor: Prof. Dr. W. Maassen)

Über die Häufigkeitsverteilung der Blutgruppen ABO, der A-Untergruppen und des Merkmals P bei Kleinkindern in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie Untersuchungen über das Vorkommen von irregulären Blutgruppen-Antikörpern im Serum von Kleinkindern

INAUGURAL — DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vorgelegt von
WERNER KISCHKAT
aus Berlin

1959

Dekan: Professor Dr. med. Arist *Stender*

Referent: Professor Dr. med. Willy *Maassen*

Korreferent: Professor Dr. med. Bernhard *Schmidt*

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am 28. April 1959

Lebenslauf:

Am 4. Januar 1925 wurde ich, *Werner*, Hagen, Walter *Kischkat*, in Berlin-Zehlendorf als dritter Sohn des Regierungs-Inspektors Emil Kischkat und seiner Ehefrau Martha, geb. Schulz, geboren.

Nach Ableistung der vier Grundschuljahre in der 5. Volksschule in Berlin-Tempelhof besuchte ich von 1935 an die Askanische Oberschule für Jungen in Tempelhof, von der ich 1942 wegen Einberufung zum Wehrdienst mit dem Reifevermerk entlassen wurde.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1943 an der Humboldt-Universität Berlin; die nächsten drei Semester hörte ich an der Karls-Universität Prag, wo ich 1945 das Physikum mit der Note »Gut« bestand. Nach dem Kriege konnte ich im Sommersemester 1946 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main das Studium mit den klinischen Semestern wiederaufnehmen. Das Staatsexamen bestand ich in Frankfurt/Main 1949 mit der Note »Sehr gut«.

Die vorliegende Arbeit wurde während der Ableistung des für die Facharztanerkennung erforderlichen internen Pflichtjahres begonnen. Ich arbeitete während dieser Zeit auf der Internen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Tegel-Süd und war vorwiegend auf der Kinder-Infektionsstation tätig (16. Oktober 1955 bis 17. Juli 1956). Seit März 1957 bin ich als Facharzt für Chirurgie anerkannt.

Aus dem Robert Koch-Institut Berlin (1. Direktor: Prof. Dr. G. Henneberg), Abteilung für Serologie und Diagnostik (Ltd. Direktor: Prof. Dr. W. Maassen)

Häufigkeitsverteilung der ABO-Blutgruppen, der A-Untergruppen und des Merkmals P sowie Vorkommen von irregulären Blutgruppen-Antikörpern bei Kleinkindern

Von W. Kischkat

Bei Untersuchungen mit Immunseren von Kaninchen entdeckten *Landsteiner* und *Levine*[30] eine agglutinable Eigenschaft der menschlichen Blutkörperchen, die sie als Blutgruppe P bezeichneten. Das zuerst im Kaninchenimmunserum gefundene homologe Agglutinin wurde später auch in Pferde-, Rinder- und Schweineseren nachgewiesen. *Landsteiner* und *Levine*[31] fanden aber auch im Serum von einigen Menschen ein Extraagglutinin, das sie Anti-I benannten. Dieser Antikörper agglutinierte nur Blutkörperchen der Menschen, die mit dem Kaninchenimmunserum geprüft, P-positiv reagierten. Eine Überprüfung der Eigenschaften der Agglutinine brachte für *Landsteiner* und *Levine*[31] jedoch gewisse Differenzen zutage. Sie drückten das auch in der Benennung der Anti-P-Seren aus. Wir wissen heute, daß die P-Eigenschaft der Erythrozyten verschieden stark ausgeprägt ist und von den verschiedenen Seren unterschiedlich erfaßt wird.

Das starke und schwache P

So hat schon *Landsteiner*[31] darauf hingewiesen, daß die Eigenschaft P in ihrer serologischen Reaktion einzuteilen ist in P schwach (+), P mittelstark (++) und P stark (+++). Eine Abgrenzung ist dabei sehr schwierig, denn die Stärke der Reaktion steht in Abhängigkeit zur Titerhöhe des Testserums. So ist die Eigenschaft P schwach (+) nur mit guten, hochtitrigen Testseren nachweisbar.

Die Eigenschaft P und Q

Der später von *Imamura*[26] u. a. als Anti-Q beschriebene Antikörper wurde von *Henningsen*[22] sowie *Pettenkofer* und *Iseki*[40] als ein schwaches Anti-P identifiziert, wie z. B. folgende Tabelle von *Pettenkofer* und *Iseki* zeigt.

		Pettenkofer		*Iseki*			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Summe	Prozent
P +++	Q +	100	58,8	32	35,5	132	50,8
P + (±)	Q —	30	17,6	2	2,2	32	12,3
P —	Q —	40	23,6	56	62,3	96	36,9
P —	Q +	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		170	100,0	90	100,0	260	100,0

Tab. 1: Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen von Blutgruppen mit Anti-P und Anti-Q.

Alle Q-positiven Blutproben waren also auch P-positiv, alle P-negativen Blutproben reagierten mit Anti-Q negativ. Es fanden sich nur einige Q-negative, P-positive Blut-

Eingegangen am 15. März 1959.

proben, so daß der Schluß erlaubt scheint, daß der Antikörper Anti-Q ein schwaches Anti-P ist. So erfaßt der Antikörper Anti-Q zwar P-starke Blutproben, mit P-schwachen Blutproben vermag er jedoch nicht zu reagieren.

Vererbung des Merkmals P

Die weiteren Untersuchungen mit dem Blutfaktor P wurden erschwert durch die Notwendigkeit, ein genügend starkes Anti-P-Serum zur Verfügung zu haben. Zunächst wurde angenommen, daß die Vererbung des Merkmals P auf einem einfach mendelnden Paar alleler Gene P und p beruht, wobei P über p dominant ist. Es ergeben sich so die folgenden Möglichkeiten:

Genotyp P P mit dem Phänotyp P
Genotyp P p mit dem Phänotyp P
Genotyp p p mit dem Phänotyp p.

Dahr[10] konnte bei 87 Zwillingspaaren, von denen 54 zweieiig und 33 eineiig waren, bei den eineiigen Zwillingen keinen Fall von Diskordanz finden. Auch bei den Familienuntersuchungen wies immer mindestens ein Elternteil den Faktor P auf, wenn das Kind P-positiv war. *Dahr* und *Zehner*[13] bestätigten später diese Befunde an Zwillingspaaren. Doch ergaben sich bei den Familienuntersuchungen einzelne Fälle von Diskrepanzen, bei denen aber nachträglich bei fast allen Unehelichkeit angegeben wurde. So nahm *Dahr* eine von den Blutgruppen des A B O- und M N-Systems unabhängige Vererbung von P an, was *Race* und *Sanger*[46] bestätigt haben. Nach *Landsteiner*[31], *Andresen*[2] und *Morgan*[57] können auch die Stärkegrade P stark, P mittel und P schwach gesetzmäßig vererbt werden.

Das »Tj-System«

1951 entdeckten *Levine* und Mitarbeiter[32] durch eine positive serologische Kreuzprobe bei einer Patientin *Jay*, die wegen eines Tumors operiert werden sollte, einen »neuen« Antikörper, den sie Anti-Tj^a (Tumor Jay) nannten. Der Antikörper zeigte mit allen geprüften Blutproben positiv an. Da jedoch die Blutkörperchen von Frau *Jay* und auch die von ihrer Schwester negativ reagierten, mußte es sich um einen spezifischen Iso-Antikörper handeln, der an eine erbliche Eigenschaft gebunden schien. Inzwischen wurden bei insgesamt 15 Personen Antikörper von der Spezifität Anti-Tj^a gefunden[16, 24, 27, 32, 33, 47, 48, 53, 56].

Auffallend war, daß fast alle Frauen, die sich unter diesen 15 Antikörper-Trägern befanden, habituelle Fehlgeburten aufwiesen. *Sanger*[48] deckte nun Beziehungen zwischen dem Tj-System und dem P-System auf. Alle 13 Träger eines Anti-Tj^a, deren Blutkörperchen auf ihre P-Eigenschaft geprüft werden konnten, waren nämlich P-negativ. Absorbierte man den Antikörper Anti-Tj^a mit P-negativen Erythrozyten, so erlangte das Serum die Spezifität Anti-P. Das Serum Anti-Tj^a setzt sich also in Wirklichkeit zusammen aus Anti-P und einem weiteren Antikörper, der aber ebenfalls in das P-System einzureihen ist. Somit stellt das Tj-System kein eigenes Blutgruppensystem dar, sondern gehört zum P-System. *Sanger* stellte folgende neue Hypothese für das P-System auf, wobei sie eine Parallele zu den Typen O, A_2 und A_1 zieht:

A_1 A_2 O		P_1 P_2 p	
Phänotyp der Erythrozyten	Antikörper im Serum	Phänotyp der Erythrozyten	Antikörper im Serum
O	immer Anti A+A_1	p [Tj (a—)]	immer Anti P+P_1 [Anti Tj^a]
A_2	manchmal Anti A_1	P_2 [P—]	manchmal Anti P_1 [Anti P]
A_1	keine	P_1 [P+]	keine

(Die alte Nomenklatur ist in eckige Klammern gesetzt)

Tj^a-negative Individuen wurden bisher in Europa erst dreimal, bei Japanern und Polynesiern jedoch häufiger gefunden. Die in dieser Arbeit gestellte Aufgabe wurde durch die neueren Forschungsergebnisse nicht berührt. Aus diesem Grunde erschien es gerechtfertigt, die bisher international gebräuchliche Nomenklatur weiter zu verwenden.

Das Agglutinin Anti-P

Dahr[10] fand unter 198 Rindern keines mit brauchbarem Anti-P-Agglutinin, unter 202 Schweinen 6 mit brauchbarem Antikörpergehalt; *Blumenthal* und *Stowasser*[4] fanden unter 151 untersuchten Pferdeseren eines mit dem Titer 1 : 16, 3 mit Titer 1 : 8, 6 mit Titer 1 : 4 und 15 mit dem Titer 1 : 2. Von 98 Rinderseren reagierten 4 schwach mit P-positiven Erythrozyten, eines mit dem Titer 1 : 2. Ihnen gelang auch die Immunisierung eines Pferdes.

Untersuchungen über den Anti-P-Gehalt menschlicher Seren führten *Prokop, Pettenkofer* und *Nagel*[44] durch. *Huntgeburth*[25] fand 1940 bei Untersuchungen von 3000 WaR-Seren kein einziges brauchbares Anti-P. Häufiger wurde es bei Untersuchungen von Schwangeren-Seren gefunden, bei denen routinemäßig auf Rh-Antikörper getestet wurde. Bereits *Nigg*[39] vermutete eine gewisse Erbtendenz für das Anti-P. Er hatte bei fünf Angehörigen einer Familie ein gleichstarkes Anti-P gefunden. *Prokop, Pettenkofer* und *Nagel* bekamen bei 2393 Personen einen Anteil von 23,9% P-negativen, eine Zahl, die der von anderen Untersuchern bei der weißen Bevölkerung errechneten entspricht. Die Testung der P-negativen Personen auf Anti-P zeigte bei den 571 P-negativen 225 Anti-P-Träger, entsprechend 39,4% ± 6,2%. *Henningsen*[23] fand in 109 Seren von P-negativen Personen 70 mal ein Anti-P, entsprechend 64,2% ± 13,7%. Die Differenz erklärt sich durch die nicht vollständig gleiche Untersuchungstechnik. Die Aufteilung der Anti-P-Seren innerhalb des A B O-Systems ließ eine Häufung bei den A-Seren gegenüber den O-Seren erkennen. Als gesichert kann gelten, daß P-negative Frauen häufiger ein Anti-P aufweisen als P-negative Männer. Darauf haben *Henningsen*[23] und *Pettenkofer* hingewiesen. Ihnen gelang der Nachweis eines sicheren Immunantikörpers bei den Schwangeren oder Wöchnerinnen nicht. Wahrscheinlich ist die Häufung des Anti-P bei P-negativen Schwangeren auf eine unspezifische Titersteigerung der Isoagglutinine in der Schwangerschaft zurückzuführen. *Prokop, Pettenkofer* und *Nagel*[44] beobachteten nicht selten schwache und sehr schwache P-Rezeptoren und möchten daher eine P-Allelenreihe annehmen. Als Folgerung darf man nur diejenigen Personen als wirklich P-negativ bezeichnen, die in ihrem Serum P-Antikörper aufweisen. Ein Antikörper gegen das angenommene Gen p konnte bisher noch nie nachgewiesen werden.

Die praktische Bedeutung des Blutfaktors P

kann unterteilt werden im Hinblick auf die Möglichkeit der Unverträglichkeit von Bluttransfusionen, der Möglichkeit von Immun-Anti-P-Bildungen bei Schwangeren und die forensische Bedeutung des P-Faktors bei Vaterschaftsbestimmungen.

Eine hämolytische Reaktion durch *Bluttransfusionen* von P-positivem Blut auf einen P-negativen Träger von Anti-P erscheint möglich, ist aber wohl selten. So berichteten *Wiener* und *Peters*[58] über eine derartige hämolytische Reaktion. *Wiener* und *Unger*[59] führten einen Transfusionszwischenfall mutmaßlich auf Immunisierung zurück, da der betreffende Patient eine Reihe von Transfusionen erhalten hatte.

Weitere Zwischenfälle bei Transfusionen haben *Guthof* und *Steinwachs*[21], *van Loghem*[34] und auch *Moureau*[37] berichtet. Dieser wies ein bei 37° aktives Anti-P im Serum des Empfängers nach. *Prokop*[45] zitierte einen schweren Transfusionszwischenfall bei einem P-negativen Kind. Gefunden wurde ein Anti-P mit dem Titer 1 : 4. *Guthof* und *Steinwachs* sind der Ansicht, daß bei Transfusionszwischenfällen die Wärmeamplitude des Anti-P von Bedeutung ist.

Eine ätiologische Beziehung des P-Faktors zu *habituellen Fehlgeburten* wird vermutet, z. T. auch sicher angenommen. Bei den Ausführungen zu dem Tj-System wurde schon angegeben, daß fast alle Frauen, die sich unter den bisher bekannten 15 Antikörper-Trägern mit einem Anti-Tj^a befanden, habituelle Fehlgeburten in ihrer Anamnese aufwiesen. Die Entscheidung wird dadurch erschwert, daß Kinder trotz Immun-Antikörpers in dem Serum der Mutter mit dem entsprechenden Antigen gesund zur Welt kommen. Die Fälle, in denen der Faktor P mit einer *foetalen Erythroblastose* ursächlich in Zusammenhang gebracht werden kann, sind sicher im Verhältnis zu den Komplikationen im Rh-System selten. Die Hauptbedeutung des Blutfaktors P liegt in der forensischen Medizin, insbesondere bei den *Vaterschafts-Ausschlußgutachten*. In einer Reihe von Fällen wurde der P-Faktor in Deutschland und in Schweden zum Beweis der Nichtvaterschaft verwendet. Allgemein wird der Beweiswert des Merkmals P jedoch geringer eingeschätzt als der des A B O-, M N- und des Rh-Systems, da die Vererbung der quantitativen P-Varianten noch nicht genügend gesichert ist. *Dahr*[13] wies bereits 1941 auf den

Faktor P als Möglichkeit zum Ausschluß einer Vaterschaft hin. Ein Ausschluß ist gegeben, wenn das Kind ein stark ausgeprägtes Merkmal P besitzt, die Mutter und der in Anspruch genommene Mann jedoch einwandfrei P-negativ sind.

Auf dem V. Europäischen Hämatologen-Kongreß 1955 berichtete *Damerow*[15], daß nach seinen Untersuchungen der P-Faktor erst im Laufe des Lebens an Stärke zunimmt.

Vom 1. bis 3. Monat waren 33,3%, vom 4. bis 12. Monat 42,2%, vom 2. bis 3. Lebensjahr 41,4%, vom 4. bis 12. Lebensjahr 67,1% Kinder P-positiv.

Jungmichel[28] fand das Merkmal P schon vom 4. bis 5. Foetalmonat an. *Dahr* und *Wiesener*[11] beobachteten unter 300 Nabelschnurblutproben (Ablesung bei 15° Temp.) 84,3% P-positiv und 15,7% P-negativ. 1560 Erwachsene zeigten im Vergleich dazu eine Häufigkeit von 82,8% P-positiven und 17,2% P-negativen Proben, also keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei 14 nachuntersuchten Kindern blieb nach 1, 2, 3 und mehr Monaten der Agglutinintiter unverändert. Bei *Race* und *Sanger*[46] waren zwei 17 Wochen und ein 12 Wochen alter Foet P-positiv. *Henningsen*[23] sah einen höheren Prozentsatz an P-negativen Kindern als bei Erwachsenen. Von 2345 Erwachsenen waren 21,1% (± 0,84%) P-negativ. Die Reaktion war bei den Kindern meist schwächer ausgeprägt. Dabei sind Blutproben, bei denen nicht sicher Agglutination durch Anti-P eintrat, schon als P ± gesondert angeführt worden:

Alter	Anzahl	P+	P—	P—%	P±	P±%
Neugeborene	41	18	17	41,4	6	14,7
0— 2 Monate	53	38	14	26,4	1	1,9
3— 6 Monate	186	136	46	24,8	4	2,2
7—12 Monate	94	75	18	19,1	1	1,1
1— 2 Jahre	59	42	17	28,8	—	—
mehr als 2 Jahre	55	43	11	20,0	1	1,8
Summe	488	352	123	25,2	13	2,7

Tab. 2: Häufigkeitsverteilung des Merkmals P bei Kindern, aufgeteilt nach Altersstufen (nach 23).

Furuhata, Iida und *Seki*[18] beobachteten bei 185 Foeten, 20 Neugeborenen, 68 Kindern eine fortlaufende Verstärkung der Agglutination des Q-Faktors vom 2. Foetalmonat an. Sie wurde im 8. Monat der Foetalzeit, verglichen mit der Agglutinationsstärke der Erwachsenen, annähernd vollständig. *Furuhata* und *Ino*[19] hatten bereits früher ähnliche Ergebnisse gehabt.

Da keine Aussagen über den Prozentteil der Q-positiven und Q-negativen Blutproben gemacht wurden, kann aus diesen Ergebnissen in Übereinstimmung mit *Henningsen* geschlossen werden, daß P-positive Blutproben, die nur schwach reagieren, erst nach der Geburt erscheinen. Danach ließen sich in der Foetalzeit nur stark P-positive Blutproben erkennen. Da die Frage nach der Vaterschaft zumeist bei Säuglingen gestellt wird, entstehen somit Zweifel an dem Wert der Vaterschaftsuntersuchungen, wenn das Merkmal P die Entscheidung beeinflußt hat. Es erscheint daher von Bedeutung, ob der Faktor P bei der Geburt bereits ausgebildet ist oder ob sich das Merkmal P erst im Verlaufe der ersten Lebensjahre voll entwickelt.

Material und Methoden

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, anhand eines größeren Zahlenmaterials zu klären, wie die Häufigkeitsverteilung des Merkmals P bei Kindern liegt, insbesondere ob mit zunehmendem Lebensalter der Anteil der P-negativen Blutproben abnimmt und dementsprechend der Anteil der P-positiven Blutproben ansteigt.

Untersucht wurden die Blutproben von

155	Nabelschnurbluten	
108	Säuglingen	im Alter von 0— 1 Jahr,
179	Kleinkindern	im Alter von 2— 3 Jahren,
221	Spiel- und Schulkindern	im Alter von 4—12 Jahren.

Insgesamt liegt also ein Material von 663 Untersuchungen vor.

Da in der ersten Zeit nur ein menschliches Anti-P von einer Person der Blutgruppe A zur Verfügung stand, konnten lediglich die Blutproben der Blutgruppe O und A ausgewertet werden. So erklärt sich die geringere Zahl von 519 Blutproben in der Statistik der P-positiven und der P-negativen Kinder. Bei den Untersuchungen wurde zuerst die Zugehörigkeit zum A B O-System festgestellt. Die zu untersuchenden Seren wurden inaktiviert und mit Kochsalzaufschwemmungen bekannter Erythrozyten der Blutgruppen O, A_1, A_2 und B geprüft. Dann wurden die zu untersuchenden Erythrozyten in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und mit den Testseren O, A, B und Anti-A_1 angesetzt. Abgelesen wurde nach 15 Minuten bei Zimmertemperatur. Die zu untersuchenden Erythrozyten-Aufschwemmungen wurden schließlich noch mit bekannten Seren des M N-Systems versetzt, um die Zugehörigkeit zu diesem System zu klären. Auch hier wurde nach 15 Minuten bei Zimmertemperatur abgelesen.

Die Methode zur Bestimmung des Blutmerkmals P ging wie folgt vor sich: die zu untersuchenden Erythrozyten wurden in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und auf der Tüpfelplatte mit bekanntem Anti-P-Serum vermischt. Die Ablesung erfolgte, nachdem die Tüpfelplatte in einer feuchten Kammer im Eisschrank bei 4° C 30 Minuten lang belassen wurde.

Ergebnisse

Die 663 Blutproben verteilen sich auf das ABO-System wie folgt.

	A_1	A_2	B	A_1B	A_2B	O
abs.	207	77	91	42	11	235
%	31,2	11,6	13,8	6,32	1,65	35,44

Tab. 3: Die Verteilung des ABO-Systems bei 663 kindlichen Blutproben nach eigenen Untersuchungen.

Es fällt hier der hohe Anteil der A_2-Blutproben auf. Die Gruppe A_1 fand sich seltener, als es nach den Befunden bei Erwachsenen zu erwarten gewesen wäre. Es hängt dies jedoch mit der Altersverteilung der untersuchten Blutproben zusammen, wie Tabelle 4 veranschaulicht.

		A_1		A_2	
Alter	n	abs.	%	abs.	%
Neugebor.	68	40	58,82	28	41,17
0— 1 Lj.	40	26	65,00	14	35,00
2— 3 Lj.	78	60	76,92	18	23,08
4—12 Lj.	98	81	82,65	17	17,35

Tab. 4: Verteilung der A-Untergruppen auf das Lebensalter — nach eigenen Untersuchungen.

Die Häufigkeit von A_2 sinkt also mit zunehmendem Alter ab, in Korrespondenz damit nimmt die Häufigkeit von A_1 zu.

Zum Vergleich gegenübergestellt sei hier eine Tabelle über die Verteilung des ABO-Systems in der Berliner Bevölkerung, die anhand von 12 000 Untersuchungen von *Pettenkofer, Petry* und *Helmbold*[41] 1957 veröffentlicht wurde.

	A_1	A_2	B	A_1B	A_2B	O
abs.	4176	931	1728	545	183	4437
%	34,800	7,758	14,400	4,542	1,525	36,975

n = 12 000

Tab. 5: Verteilung des ABO-Systems in der Berliner Bevölkerung (nach 41).

Danach kann gesagt werden, daß bei meinen Untersuchungen (Tab. 3) ein Bevölkerungsquerschnitt getroffen wurde.

Die Verteilung im MN-System ist in der nächsten Tabelle wiedergegeben.

n		M	N	MN
663	abs.	191	148	324
	%	28,80	22,32	48,87

Tab. 6: Verteilung im MN-System bei 663 kindlichen Blutproben — nach eigenen Untersuchungen.

Tabelle 7 zeigt zum Vergleich die Verteilung der Merkmale M und N bei 12 000 Erwachsenen der Berliner Bevölkerung[41].

n		M	N	MN
12 000	abs.	3860	2262	5878
	%	32,167	18,850	48,983

Tab. 7: Verteilung im MN-System in der Berliner Bevölkerung (nach 41).

Die Verteilung des Blutfaktors P bei meinem Material, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen, ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

		P+		P—		
Alter	Anz.	abs.	%	abs.	%	± 3 m
Neugebor.	123	74	60,2	49	39,8	13,23%
0— 1 J.	80	52	65,0	28	35,0	15,99%
2— 3 J.	139	109	72,5	30	27,5	11,37%
4—12 J.	177	123	69,5	54	30,5	10,38%
Summe	519	358	68,98	161	31,02	

Tab. 8: Die Häufigkeitsverteilung des Merkmals P bei 519 kindlichen Blutproben, aufgeteilt nach Altersstufen — nach eigenen Untersuchungen.

Irreguläre Antikörper

Alle Seren der untersuchten Kinder wurden außerdem mit bekannten Erythrozyten-Aufschwemmungen, die die Merkmale P, p, M und N wechselweise enthielten, auf der Tüpfelplatte angesetzt und bei Zimmertemperatur nach 15 Minuten abgelesen, um zu klären, ob in den untersuchten Seren irreguläre Antikörper Anti-P, Anti-M oder Anti-N enthalten waren. Dabei fanden sich in 38 Fällen Panagglutinine. Es wurde versucht, anhand der Krankenblätter der Kinder zu klären, ob Virusinfektionen das Auftreten der Panagglutinine verursacht hatten. Jedoch nur in etwa 50% der Fälle ließ die Entlassungsdiagnose eine Virusinfektion erkennen. Dabei muß berücksichtigt werden, daß bei älteren Kindern z. B. ein Schnupfen als interkurrente Infektion als zu banal im Krankenblatt nicht vermerkt wurde.

Drei Seren wiesen einen Antikörper Anti-M auf, ein zwei Monate alter Säugling der Blutgruppe B N P, ein 12 Monate alter Säugling der Blutgruppe A_1 N P und ein 5 Jahre altes Kind der Blutgruppe A_2 N P.

Ein Antikörper Anti-N wurde ebenfalls bei drei Blutproben nachgewiesen, bei je einem sechs- und siebenjährigen Mädchen mit den Blutgruppen O M P und O M p, sowie bei einem Säugling mit der Blutgruppe A_1 M P.

Schließlich war bei fünf Kindern männlichen Geschlechts und bei sieben Kindern weiblichen Geschlechts Anti-P vorhanden. Davon waren drei 2 Jahre, eins 3 Jahre, fünf 4 Jahre und je eins 7, 9 und 11 Jahre alt.

Irreguläre Blutgruppenantikörper gegen Blutgruppenmerkmale anderer Blutgruppensysteme als MN und P wurden bei den untersuchten Kindern nicht nachgewiesen.

Diskussion

Die durchgeführten Untersuchungen und die Aufstellungen zeigen, daß bei den 663 Blutproben von Kindern im ABO- und im MN-System keine Differenzen zu den bei Erwachsenen der Berliner Bevölkerung gefundenen Werten bestehen. Es konnte aber gezeigt werden, daß das Blutgruppenmerkmal A_2 im Kindesalter gegenüber A_1 relativ häufig ist. Mit zunehmendem Alter tritt das Blutgruppenmerkmal A_2 zurück, und die Häufigkeit von A_1 steigt in gleichem Maße an, bis die für die erwachsene Bevölkerung bekannten Häufigkeiten erreicht sind.

Bezüglich des Blutgruppenmerkmals P zeigen meine Untersuchungen an 519 Kindern statistisch gesicherte Abweichungen von den bei Erwachsenen erzielten Ergebnissen. In Tabelle 9 ist aus der Literatur die Häufigkeit des Merkmals P bei Erwachsenen zusammengestellt.

		P+	P—
Landsteiner	(60)	81,9 %	18,1 %
Andresen	(2)	82,0 %	18,0 %
Dahr	(12)	74,0 %	26,0 %
Blumenthal u. *Stowasser*	(4)	78,69%	21,31%
Henningsen	(23)	78,9 %	21,1 %

Tab. 9: Die Häufigkeitsverteilung des Merkmals P bei Erwachsenen nach Mitteilungen der Literatur.

Im Durchschnitt wurden also bei Erwachsenen 20,90% P-negative Personen gefunden.

Dagegen zeigten meine Untersuchungen nach Tabelle 8 folgendes Bild.

	Prozent P-negativ	± 3 m	Extremwert nach Abzug von 3 m
Neugeborene	39,8	13,23%	26,57%
bis zu 1 Jahr	35	15,99%	19,01%
2—3 Jahre	27,5	11,37%	16,13%
4—12 Jahre	30,5	10,38%	20,12%
Durchschnitt	31,02	12,74%	18,28%

Tab. 8: Eigene Untersuchungen.

Es kann also als sicher gelten, daß mit unseren Untersuchungsmethoden das Blutgruppenmerkmal P bei der Geburt noch nicht voll erfaßbar ist. In der Gruppe der Säuglinge und der 4–12jährigen Kinder liegen die Zahlen erst nach

Abzug des dreifachen mittleren Fehlers so nahe dem Durchschnittswert der P-negativen Erwachsenen, daß auch hier mit großer Wahrscheinlichkeit gesagt werden kann, daß das Blutgruppenmerkmal P bis zu diesem Lebensalter noch nicht voll in Erscheinung tritt. Lediglich in der Gruppe der 2–3jährigen Kinder besteht eine Differenz von 4,77 Prozent. Wenn man bei dem in Tab. 9 gefundenen Durchschnittswert von 20,9 Prozent P-negativer Erwachsener die Zahlen von *Dahr*[12] mit 26,0 Prozent außer Betracht läßt – die nächsthöchste Zahl ist 21,31 Prozent (*Blumenthal und Stowasser*[4]), – so ergibt sich ein Durchschnittswert von 19,63 Prozent P-negativer Erwachsener. Im Vergleich zu dieser Zahl erscheint es noch sicherer, daß das Blutgruppenmerkmal P erst nach Abschluß des Kindesalters voll in Erscheinung tritt. Die Ergebnisse von *Henningsen*[23] können somit bestätigt werden.

Auch dem Referat von *Damerow*[15] kann im Prinzip zugestimmt werden, wenngleich meine gefundenen Werte lange nicht die von *Damerow* angegebenen Zahlen erreichen. Es kann angenommen werden, daß diesem Untersucher nur ein schwaches Anti-P-Serum zur Verfügung stand.

Die Schlußfolgerung aus diesen Ergebnissen hat zunächst nur für die forensische Medizin Bedeutung. Bei den Vaterschafts-Untersuchungen ist ein Ausschluß eines Kindesvaters mit Hilfe des Blutgruppenmerkmals P möglich, wenn Mutter und angegebener Vater P-negativ reagieren, das Kind aber die Eigenschaft P-stark hat. Auch nach meinen Ergebnissen besteht jedoch die Möglichkeit, daß das untersuchte Kind P-negativ erscheint und erst im späteren Lebensalter als P-positiv erkannt wird.

Ein Anti-P wurde bei den 161 P-negativen Kindern zwölfmal = 7,45 Prozent gefunden. *Prokop, Pettenkofer* und *Nagel*[44] fanden unter 571 P-negativen Erwachsenen 225 Blutproben = 39,4 Prozent mit Anti-P im Serum. Bei Frauen, zumeist Schwangeren, wurden 45,3 Prozent und bei Männern in 24 Prozent der Fälle ein Anti-P gefunden. Es besteht also ein erheblicher Unterschied in den Prozentzahlen des Anti-P bei P-negativen Kindern und Erwachsenen. Neben der schon angeführten Möglichkeit der Vererbung des Anti-P und der Immunisierung von Frauen während der Schwangerschaft muß angenommen werden, daß sich auch der Antikörper Anti-P bei P-negativen Personen erst im Laufe des Lebens ausbildet.

Auch *Damerows*[15] Beobachtungen weisen in diese Richtung. Er fand unter P-negativen Kindern folgende Prozentzahlen von Trägern eines Antikörpers P:

Im Lebensalter von 1– 3 Monaten	6,5 Prozent,
im Lebensalter von 4–12 Monaten	6,4 Prozent,
im 2. und 3. Lebensjahr	17,9 Prozent,
im 4. bis 12. Lebensjahr	20,2 Prozent,
und schließlich über 12 Jahre	12,0 Prozent.

In der Literatur ist das Vorkommen von Anti-M und Anti-N nicht häufig beschrieben. Diese Agglutinine wurden von der Mehrzahl der Autoren als natürlich präformierte Kälteagglutinine aufgefaßt, wie sie *Friedenreich*[17] in seiner Arbeit beschrieb. Sie wurden meist zufällig bei Schwangeren-Unter-

suchungen, bei Nachforschungen von Transfusionszwischenfällen und bei Untersuchungen zur Vorbereitung von Transfusionen gefunden.

Ein gegenüber M-Erythrozyten wirksames Kälteagglutinin beschrieben *Moureau* und *Lampert*[38], *Wiesner* und *Forer*[49], *Dahr*[14], *Bowley* und *Dunsford*[5], *van der Spek* und *Kromme*[51] sowie *Battegay*[3]. Ein gegen den Faktor N gerichtetes Agglutinin mit niedriger Wärmeamplitude wurde beschrieben von *Allot* und *Holman*[1], *Phansomboon, Ikin* und *Mourant*[43] sowie *Collins, Sanger, Allen* und *Race*[9]. Aber auch Agglutinine mit hoher Wärmeamplitude, die als Immun-Iso-Agglutinine gewertet wurden, wurden gegen M und N beschrieben. Die Immunisierung geschah durch Transfusionen. *Callender* und *Race*[8] gaben einen Fall für den Faktor M an, ebenso *Pettenkofer, Krätschell* und *Märker*[42]. Eine hämolytische Reaktion nach Transfusionen, die auf ein Anti-M zurückgeführt wurde, beschrieben *Strahl, Pettenkofer* und *Hasse*[52], *Broman*[7], ferner *Malone* und *Cowen*[35]. Auch Immunisierung durch Schwangerschaft wurde vermutet, so von *McFarlane* und *Marjory*[36] sowie von *Speiser*[50]. Ein durch Immunisierung entstandenes Agglutinin gegen N-Erythrozyten gab *Singer*[49] an. *De Kromme* und *van der Spek*[29] sowie *Gasser* und *Grumbach*[20] fanden je ein Anti-N bei Wöchnerinnen, deren Kinder an Morbus hämolyticus neonatorum erkrankt waren. Schließlich wurde von *Wiener, Gordon* und *Mazzarino*[55] bewußt eine Immunisierung durch den Faktor M bei freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt.

Bei den von mir untersuchten Blutproben von Kindern wurde ein Anti-M und ein Anti-N je dreimal gefunden. Diese Agglutinine können auch als Kälteagglutinine aufgefaßt werden.

Bei den in der Literatur beschriebenen Fällen von Anti-M und Anti-N handelt es sich fast durchweg um Kinder. In den Jahren 1955, 1956, 1957 wurde auf der Abteilung für Serologie und Diagnostik im Robert-Koch-Institut Berlin bei fast 17 000 Untersuchungen von Blutproben Schwangerer zweimal ein Anti-M gefunden. Ein Anti-N wurde in keinem Fall nachgewiesen. Dagegen war die Häufigkeit von Anti-P bei Schwangeren gesteigert, wie es oben beschrieben wurde. Anti-M und Anti-N werden also durch die Schwangerschaft nicht vermehrt gebildet. Die Gründe, warum die Häufigkeit von Anti-M und Anti-N bei Erwachsenen nicht so groß ist wie bei Kindern, sind unbekannt. Die Befunde meiner Reihenuntersuchungen decken sich mit den in der Literatur veröffentlichten Einzeluntersuchungen.

Zusammenfassung

Nach Besprechung der Literatur über den Blutfaktor P und der Stellung des P-Systems zum Q- und Tj-System wurden die Ergebnisse der 663 untersuchten Blutproben von Kindern im Alter von 0–12 Jahren mitgeteilt.

Dabei zeigte sich in der Zugehörigkeit zum ABO- und MN-System kein Unterschied im Vergleich mit 12 000 Erwachsenen der Berliner Bevölkerung. Lediglich bei den A-Untergruppen konnten Unterschiede festgestellt werden. Nach Aufteilung in Altersgruppen wurde gezeigt, daß das häufige Vorkommen von A_2 imVergleich zu A_1 bei Kindern mit zunehmendem Lebensalter schwindet, bis die Verteilung der A-Untergruppen der bekannten Häufigkeit bei Erwachsenen gleichkommt.

Bei der Untersuchung der Blutproben auf die Eigenschaft P wurde deutlich, daß der Blutfaktor P erst mit zunehmendem Lebensalter voll entwickelt wird. Die Häufigkeit von P bei 4–12 Jahre alten Kindern erreicht nicht die bei Erwachsenen bekannten Zahlenwerte.

Schließlich wurden die Blutproben auf irreguläre Antikörper untersucht. Dabei fand sich ein Anti-P im Serum von P-negativen Kindern erheblich sel-

tener als im Serum von P-negativen Erwachsenen. Die Antikörper Anti-M und Anti-N wurden bei den Kindern je dreimal nachgewiesen. Damit wurde in einer Reihenuntersuchung bestätigt, was nur aus Einzeluntersuchungen bekannt war. Anti-M und Anti-N wird fast ausschließlich bei Kindern gefunden. Die Ergebnisse der Arbeit wurden in Form von Tabellen verdeutlicht und mit den in der Literatur veröffentlichten Zahlenwerten verglichen und besprochen.

Literatur: 1 Allot E., Holman: Lancet 253, 130 (1947) — 2 Andresen P. H.: Z. Immunitätsforsch. 100, 429 (1941) — 3 Battegay R.: Schweiz. med. Wschr. 81, 1062 (1951) — 4 Blumenthal G., Stowasser: Z. Immunitätsforsch. 107, 310 (1950) — 5 Bowley C. C., Dunsford J. J.: Brit. Med. J. 1949, 681 — 6 Broman B.: zit. n. 48 — 7 Broman B.: zit. n. 46 — 8 Callender a. Race: zit. n. 5 — 9 Collins J. O., Sanger R., Allen F. H., Race: Brit. Med. J. 1950, 1297 — 10 Dahr P.: Klin. Wschr. 18, 806 (1939) — 11 Dahr u. Wiesener: Münchn. med. Wschr. 1940, 527 — 12 Dahr: Z. Immunitätsforsch. 101, 436 (1942) — 13 Dahr u. Zehner: Dtsch. med. Wschr. 67, 71 (1941) — 14 Dahr: Klin. Wschr. 20, 1273 (1941) — 15 Damerow: 5. Europ. Hämat. Kongr., Freiburg 1955 — 16 Davidsohn I., King A.: Science 120, 239 (1954) — 17 Friedenreich V.: Z. Immunitätsforsch. 91, 485 (1937) — 18 Furuhata, Iida, Seki: Proc. Jap. Acad. 30, 7 (1954) — 19 Furuhata, Ino: Proc. Jap. Acad. 25, 6 (1949) — 20 Gasser C., Grumbach: Helvet. Paediatr. Acta 4, 54 (1949) — 21 Guthof O., Steinwachs K. J.: Z. Immunitätsforsch. 109, 97 (1952) — 22 Henningsen: 5. intern. Kongreß Bluttransf., Paris 1954 — 23 Henningsen: Acta path. microbiol. Scand. 26, 639 (1949) — 24 Hirzfeld L., Grabowska Maria: Experientia, Basel 8, 355 (1952) — 25 Huntgeburth: Diss. Köln 1940 — 26 Imamura S.: Hanzaigaku Zasshi 9, 580 (1934) — 27 Iseki S., Masaki S., Levine P.: Nature, Lond. 173, 1193 (1954) — 28 Jungmichel: Med. Welt 923 (1942) — 29 de Kromme L., van der Spek: Brit. Med. J. 643 (1948) — 30 Landsteiner, Levine: J. Exper. Med. 47, 757 (1928) — 31 Landsteiner, Levine: J. Immunol. 16, 123 (1929) — 32 Levine, Bobbitt, Waller, Kuhmichel: Proc. Soc. Expec. Biol. Med. N. Y. 77, 403 (1951) — 33 Levine, Elizabeth Robinson, Betty Pryer, O. Michel: Vox Sang. 4, 143 (1954) — 34 Van Loghem J. J.: Bull. Centr. Lab. Bloedtransfusiedienst 5, 92 (1951) — 35 Malone R. H., Cowen J.: Brit. Med. J. 1299 (1950) — 36 Mc. Farlane, Marjory N.: Brit. Med. J. 883 (1945) — 37 Moureau P.: Rev. belge sc. méd. 16, 258 (1945) — 38 Moureau P., Lampert J.: C. r. Soc. Biol. 131, 148 (1939) — 39 Nigg C.: J. Immun. L. 19, 1 (1930) — 40 Pettenkofer H. J.: Persönl. Mitt. — 41 Pettenkofer H. J., Petry M., Helmbold W.: Blut 3, 6 (1957) — 42 Pettenkofer H. J., Krätschell B., Märker H.: Z. Immunitätsforsch. 109, 395 (1952) — 43 Phansomboon S., Ikin E. W., Mourant A. E.: Lancet 257, 285 (1949) — 44 Prokop O., Pettenkofer H. J., Nagel V.: Z. Hyg. 136, 610 (1953) — 45 Prokop O., Kühnel L.: Z. Immunitätsforsch. 109, 429 (1952) — 46 Race, Sanger: Blood Groups in Man. Oxford 1950 — 47 Sanger Ruth, Race R. R., Voigt G. E.: Blut 1, 292 (1955) — 48 Sanger Ruth: Nature 176, 1163 (1955) — 49 Singer: zit. n. 46 — 50 Speiser P.: Wien. med. Wschr. 100, 312 (1950) — 51 van der Spek, Lam, de Kromme: Acta med. Scand. 134, 423 (1949) — 52 Strahl M., Pettenkofer H. J., Hasse W.: Vox Sang. 5, 34 (1955) — 53 Walsh R. J., Kooptzoff Olga: Austral. J. Exp. Biol. 32, 387 (1954) — 54 Wiener A. S., Forer: Proc, Soc. Exp. Biol. Med., N. Y. 47, 215 (1941) — 55 Wiener A. S., Gordon E. B., Mazzarino C. A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., N. Y. 69, 8 (1948) — 56 Zoutendyk A., Levine P.: Amer. J. Clin. Path. 22, 630 (1952) — 57 Morgan: zit. n. 4 — 58 Wiener, Peters: zit. n. 23 — 59 Wiener, Unger: zit. n. 23 — 60 Landsteiner: zit. n. 4.

Anschr. d. Verf. Dr. W. Kischkat, Mannheim, Lachnerstraße 4